

05 FEB. 2004
Mod. C.E. - 1-4-7MODULARIO
LCA - 101

REC'D. 27 APR 2004

WIPO

PCT

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

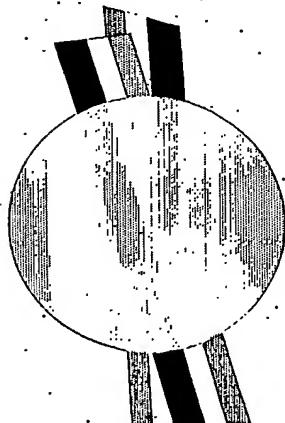
Ufficio G2

**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:****Invenzione Industriale****N. RM2003 A 000074****EPO - DG 1****- 05 02. 2004****(72)**

Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, il 9 GEN. 2004



*per il DIRIGENTE
Paola Giuliano*

Dr.ssa Paola Giuliano

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

UFFICIO ITALIANO-BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione PHARMACIA ITALIA S.p.A.

SP

Residenza

VIA ROBERT KOCH 1.2 - 20152 MILANO

codice 03004600965

2) Denominazione Residenza codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome cod. fiscale denominazione studio di appartenenza via n. città cap (prov) C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario via n. città cap (prov)

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scl) gruppo/sottogruppo FORMULAZIONI SEMISOLIDE A RILASCIO IMMEDIATO INTESE PER LA SOMMINISTRAZIONE ORALE
DI FARMACIANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI NO SE ISTANZA: DATA / / N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome

cognome nome

1) MARTINI ALESSANDRO3) GATTI PAOLO2) CIOCCHA CRISTINA4)

F. PRIORITY

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

SCIOLGIMENTO RISERVE

Data N° Protocollo 1) / / / / 2) / / / / G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI



DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 12 PROV n. pag. 133

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

Doc. 2) PROV n. tav.

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

Doc. 3) RIS

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

Doc. 4) RIS

designazione inventore

Doc. 5) RIS

documenti di priorità con traduzione in italiano

Doc. 6) RIS

autorizzazione o atto di cessione

Doc. 7)

nominativo completo del richiedente

SCIOLGIMENTO RISERVE

Data N° Protocollo / / / / / / / / confronta singole priorità / / 8) attestati di versamento, totale 16

EURO DUECENTONOVANTUNO/80

obbligatorio

COMPILATO IL 21 FEB. 2003

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

PHARMACIA ITALIA S.p.A.

CONTINUA SI/NO NODEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SICAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI ROMA

RM 2003 A 000074 ROMA codice 58

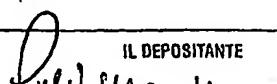
VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

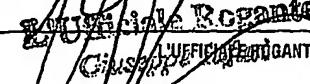
Reg. A

L'anno duemila 2003il giorno 21de mese di FEBBRAIOIl (I) richiedente(I) sopraindicato(I) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata da n.

00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopriportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE


IL DEPOSITANTE

Ufficio
dell'Ufficio


UFFICIALE ROGANTE

CLASSIFICA

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA **RIV 2003 A 000074**
NUMERO BREVETTO

DATA DI DEPOSITO

DATA DI RILASCIO

13/03/2003

13/03/2003

D. TITOLO FORMULAZIONI SEMISOLIDE A RILASCIO IMMEDIATO INTESE PER LA SOMMINISTRAZIONE
ORALE DI FARMACI

L. RIASSUNTO

La presente invenzione riguarda formulazioni farmaceutiche semisolide a rilascio immediato intese per la somministrazione orale di farmaci scarsamente solubili in acqua, quali ad esempio derivati di indolinone. In particolar modo tale invenzione si riferisce a formulazioni ad elevata percentuale di caricamento di principio attivo all'interno della matrice semisolida stessa.

Altri aspetti dell'invenzione sono: un procedimento per la preparazione della composizione farmaceutica; una formulazione orale che comprende una capsula e, come contenuto, la composizione farmaceutica in forma semi-solida come definita sopra.

La composizione farmaceutica può essere somministrata ad un mammifero, compreso l'uomo, che abbia necessità degli effetti terapeutici della formulazione di derivati di indolone descritta nell'invenzione.

M. DISEGNO

(01521)

RM 2003 A 00074

6

Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:
"FORMULAZIONI SEMISOLIDE A RILASCIO IMMEDIATO INTESE PER LA
SOMMINISTRAZIONE ORALE DI FARMACI", a nome di Pharmacia
5 Italia S.p.A., con sede in Via Robert Koch, 1.2 - 20152
Milano.

DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda formulazioni farmaceutiche
10 semisolide a rilascio immediato intese per la somministrazione orale di farmaci scarsamente solubili in acqua. In particolar modo tale invenzione si riferisce a formulazioni ad elevata percentuale di caricamento di principio attivo all'interno della matrice semisolida stessa.

15 Stato dell'arte

Uno degli approcci formulativi descritti nella letteratura tecnico-scientifica e brevettuale per migliorare le proprietà biofarmaceutiche di principi attivi scarsamente solubili in acqua è rappresentato dalle dispersioni e dalle soluzioni
20 solide [W.L. Chiou et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1971; 60 (9), 1281-1301].

Tali formulazioni consistono solitamente nella formazione di una miscela eutettica fra un eccipiente idrosolubile o idrodispersibile e il principio attivo. Tale eutettico viene
25 ad essere formato mediante una tecnica preparativa di confusione del principio attivo e dell'eccipiente stesso o mediante l'utilizzo di un solvente organico (solubilizzazione ed evaporazione del solvente).

Qualora tale eutettico non venisse a formarsi, la velocità di
30 passaggio in soluzione del principio attivo e quindi, di conseguenza, la sua potenziale migliorata biodisponibilità orale, vengono ad essere favoriti dalla dispersione del principio attivo idrofobico scarsamente solubile in acqua

nella matrice idrofilica costituita dall'eccipiente, piuttosto che dalla parziale solubilizzazione del principio attivo nell'eccipiente stesso.

Tutti gli effetti qui di sopra citati si riflettono sulla 5 assorbibilità del principio attivo attraverso le membrane gastrointestinali, sia perchè la velocità di passaggio in soluzione è più rapida a contatto dei fluidi biologici rispetto a quella ottenibile da forme farmaceutiche convenzionali quali compresse e capsule (essendo la velocità 10 di passaggio in soluzione il fattore limitante l'assorbibilità dei principi attivi per farmaci idrofobici, questo comporta un notevole vantaggio biofarmaceutico), sia perchè l'eccesso di farmaco somministrato (la quantità di farmaco che supera la solubilità dello stesso nei fluidi 15 gastro intestinali), riprecipita come fini particelle di dimensioni colloidali promuovendo ancor di più il passaggio in soluzione mediante il significativo aumento dell'area superficiale.

Un secondo importante vantaggio delle dispersioni solide è 20 fornito dalla potenziale facilità di preparazione. Ad esempio lo sviluppo di tecnologie che permettono il riempimento di capsule di gelatina dura o di idrossipropilcellulosa con miscele semisolide fuse permette di rendere la preparazione di tale sistema formulativo semplice e estremamente 25 riproducibile anche rispetto a forme solide orali convenzionali [A. Serajuddin; Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999; 88 (10), 1058-1066].

Uno dei limiti intrinseci di tale tecnologia è però legato 30 al fatto che è molto difficile caricare all'interno delle matrici semisolide stesse percentuali elevate (esprese come rapporto percentuale tra il peso del principio attivo nella formulazione ed il peso complessivo della formulazione semisolida) di principio attivo senza variare le proprietà

di dissoluzione e/o la lavorabilità delle stesse. Ad esempio, come evidente da un lavoro di letteratura di S. Dordunoo et al [Drug Development and Industrial Pharmacy; 1991; 17 (12), 1685-1713], l'aumento progressivo della quantità di farmaco scarsamente idrosolubile (nel caso specifico Triamterene e Temazepam) nella matrice idrofilica a base di polietilene glicole o di Gelucire® 44/14 (Lauroil Macrogol-32 gliceride; Gattefossé), comporta una riduzione significativa della velocità di passaggio in soluzione dello stesso.

Per principi attivi per cui è necessario un caricamento significativo all'interno della matrice (ad esempio, maggiore o uguale al 20% in peso) tali matrici semisolide si dimostrano inefficaci nel mantenere le proprietà di rilascio immediato del principio attivo, con un significativo abbassamento della velocità di dissoluzione per concentrazioni in peso superiori al 5% per il caso del triamterene e del 15% per il caso del temazepam, influenzando così di conseguenza la disponibilità del farmaco stesso al sito di assorbimento. Al disopra di dette concentrazioni, nel caso specifico la cinetica di rilascio del principio attivo dalla formulazione stessa viene governata dalla solubilità intrinseca del principio attivo che è limitata.

Ancor più, qualora un caricamento efficiente possa venire raggiunto, potenziali trasformazioni polimorfe dell'eccipiente stesso possono influenzare con il trascorrere del tempo e l'invecchiamento della formulazione stessa le proprietà di rilascio del principio attivo, non consentendo di sviluppare una formulazione che mantenga riproducibili caratteristiche e proprietà biofarmaceutiche [San Vicente et al., Proceedings of the 2nd World Meeting APGI/APV, Paris May 25-28, 1998, 261-262, W. Sutananta et al, International Journal of Pharmaceutics; 1994; 111, 51-62]

Con pochissime eccezioni, le affermazioni qui precedentemente riportate, costituiscono lo stato dell'arte nel settore. Ad esempio, anche se Abdul Fatth et al. (International Journal of Pharmaceutics, 2002; 235, 17-23) descrivono una matrice semisolida di Halofantrine caricata al 40% in una miscela di PEG800, polivinilpirrolidone K30 o Gelucire® 44/14, tale semplicissimo approccio formulativo non è perseguitibile per la maggioranza dei principi attivi alle stesse concentrazioni ottenendo un rilascio immediato del principio attivo dalla formulazione o, ancor più, avendo una formulazione che per caratteristiche di viscosità possa venire prodotta in maniera efficace e riproducibile. Ad esempio tali condizioni sperimentali si dimostrano non proponibili per l'ottenimento di una formulazione a rilascio immediato di SU-6668 o di SU-14813, le molecole su cui sono basati i dati sperimentali successivamente riportati.

Altresì l'utilizzo di tensioattivi all'interno della formulazione è noto essere fatto solo in prospettiva di un miglioramento delle proprietà di dissoluzione e assorbimento successivo del principio attivo attraverso le membrane gastro intestinali e non per migliorarne le proprietà di caricamento del principio attivo all'interno della matrice stessa. Ad esempio nel lavoro di Khoo et al. [International Journal of Pharmaceutics; 2000; (205) 65-78], è descritto come l'utilizzo di una sostanza tensioattivante come la Vitamina E-TPGS all'interno della formulazione migliora le caratteristiche di assorbibilità del principio attivo, mediante formazione in soluzione di sistemi microemulsionati, ma non ha un effetto diretto sul processo di ottenimento e produzione della formulazione stessa.

Altri esempi in letteratura in cui viene descritto l'utilizzo di un tensioattivo per migliorare le proprietà di passaggio in soluzione del principio attivo sono i lavori pubblicati



nel Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999, 88 (10), 1058-1066 oppure nel Drug Development and Industrial Pharmacy 1991 17 (12) 1685-1713. In quest'ultima pubblicazione, l'aggiunta del 2 o del 5 % di polisorbato 80 (Tween 80) ad una matrice di PEG 1500 contenente il 10 % in peso di Triamterene consente il rilascio di almeno l'80 % del principio attivo in un'ora.

Sempre il Tween 80 viene citato in un altro lavoro per migliorare le proprietà di rilascio da una matrice di PEG 1000 contenente il 15 % in peso di principio attivo (Journal of Pharmaceutical Sciences, 79(5) 1990, 463-464).

Descrizione dettagliata dell'invenzione

E' stato sorprendentemente trovato che, nel caso di principi attivi scarsamente idrosolubili, l'aggiunta di una sostanza tensioattivante ad una matrice idrofilica semisolida consente non solo di migliorare le proprietà di passaggio in soluzione del principio attivo, ma soprattutto consente di ottenere un significativo e inaspettato aumento della capacità di caricamento del principio attivo all'interno della matrice stessa. Tali proprietà sono molto importanti in tutti quei casi in cui è richiesto un elevato dosaggio giornaliero. E' stato così possibile ottenere valori di caricamento fino al 30% in peso della composizione percentuale della formulazione farmaceutica, mantenendo inalterate le proprietà di rilascio del principio attivo dalla matrice.

Oltre ad ottenere l'immediato rilascio del principio attivo, la formulazione dell'invenzione determina ulteriori vantaggi, quali, ad esempio, il notevole miglioramento delle proprietà di lavorazione di quei principi attivi caratterizzati da scarse proprietà tecnologiche, come una bassa densità

apparente, una limitata scorrevolezza e un elevato potenziale tossico.

Ancor più sorprendentemente tali effetti non si ottengono con qualsiasi tensioattivo, ma in particolar modo utilizzando 5 come sostanza tensioattivante un gliceride poliglicolizzato.

Tensioattivi di questo tipo non sono solitamente utilizzati da soli all'interno della formulazione, ma sono impiegati sinergicamente ad altre sostanze a potere tensioattivante (si veda ad esempio International Journal of Pharmaceutics 1995,

10 118, 221-227, ove l'effetto sinergico di Labrasol® e Tween 80 consente di ottenere una migliorata biodisponibilità orale.

Costituisce perciò un primo oggetto della presente invenzione una composizione farmaceutica adatta a somministrazione orale, in forma di matrice semisolida, comprendente: un 15 principio attivo scarsamente solubile in acqua e presente in quantità compresa tra il 15 e il 45% in peso della composizione percentuale della composizione farmaceutica; un agente tensioattivo costituito da un gliceride poliglicolizzato; ed un agente veicolante idrofilo 20 farmaceuticamente accettabile.

In un particolare aspetto dell'invenzione il principio attivo è presente in quantità che variano tra il 20 e il 40% in peso della composizione percentuale della composizione farmaceutica.

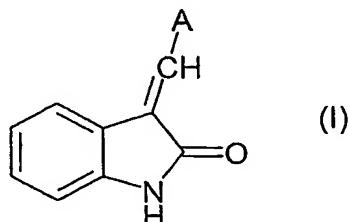
25 Con il termine "principio attivo scarsamente solubile in acqua", nella presente invenzione si intende un agente farmacologicamente attivo caratterizzato da una solubilità in acqua uguale o inferiore a 0.1% in rapporto peso/volume, ovvero a 1 mg/ml.

30 Preferibilmente, il principio attivo dell'invenzione è costituito da derivati di indolinone come descritti da Sugen Inc. - USA in diversi brevetti e domande di brevetto tra cui i brevetti USA n° 5,880,141 e 5,792,783 e la domanda di



brevetto PCT n° WO99/61422. Tali composti, essendo capaci di modulare la trasduzione del segnale mitogenico mediato da un enzima tirosina-chinasico, sono utili in terapia per regolare, modulare e/o inibire la proliferazione cellulare 5 anormale.

Questi composti possono essere rappresentati secondo la formula generale (I) qui sotto

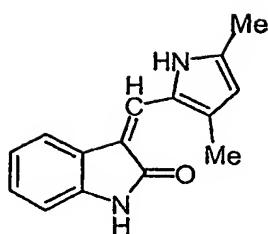


dove A è un anello pirrolico eventualmente sostituito in una 10 o più posizioni con gruppi, uguali o diversi, selezionati tra alchile inferiore lineare o ramificato, alcossi, arile, arilossi, alchilarile, alcossiarile, o gruppi $-(CH_2)_mCO_2H$ o $-CONHR'$, dove m è 0 o un intero tra 1 e 3 ed R' è un gruppo alchile inferiore lineare o ramificato eventualmente 15 sostituito con uno o più gruppi, uguali o diversi tra loro, scelti tra idrossi, eterocicliche, ammino, alchilammino, dialchilammino; l'anello indolinonico essendo eventualmente ulteriormente sostituito in una o più delle posizioni 4, 5, 6 20 e 7 con gruppi, uguali o diversi, scelti tra alchile inferiore lineare o ramificato, alcossi, arile, alchilarile o alcossiarile.

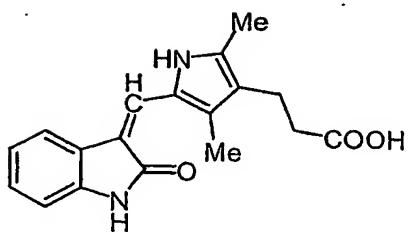
Nella presente descrizione, qualora non diversamente specificato, col termine eterocicliche si intende un gruppo 25 eterociclico a 5 o 6 termini con da 1 a 3 eteroatomi scelti tra O, N e S, quali, ad esempio, morfolino, pirrolidina, imidazolidina, piperidina e piperazina. Col termine alchile inferiore si intende un gruppo alchilico con da 1 a 4 atomi di carbonio.

Particolarmente preferite sono le composizioni farmaceutiche dove il principio attivo è scelto tra 3-[(3,5-dimetil-1H-pirrol-2-il)metilene]-1,3-diidro-2H-indol-2-one, altrimenti noto come SU-5416; acido 5-[(1,2-diidro-2-osso-3H-indol-3-ilidene)metil]-2,4-dimetil-1H-pirrolo-3-propionico, altrimenti noto come SU 6668; acido 3-{5-[6-(3-metossifenil)-2-osso-1,2-diidroindol-3-ilidenemetil]-2-metil-1H-pirrol-4-il}-propionico altrimenti noto come SU-10994; acido 3-{5-metil-2-[(2-osso-1,2-diidro-3H-indol-3-ilidene)metil]-1H-pirrol-3-il} propanoico, altrimenti noto come SU-10944; 5-[(1,2-diidro-5-fluoro-2-osso-3H-indol-3-iliden)metil]-N-[(2S)-2-idrossi-3-morfolin-4-ilpropil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbossammide altrimenti noto come SU-14813 e 5-[(1,2-diidro-5-fluoro-2-osso-3H-indol-3-iliden)metil]-N-(2-dietilamminoetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carbossammide altrimenti noto come SU-11248, rappresentati dalle seguenti formule:

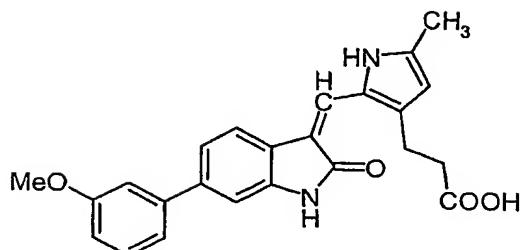




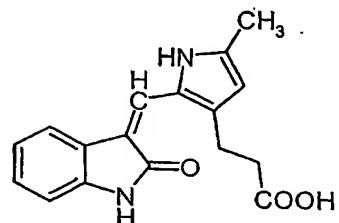
(SU 5416)



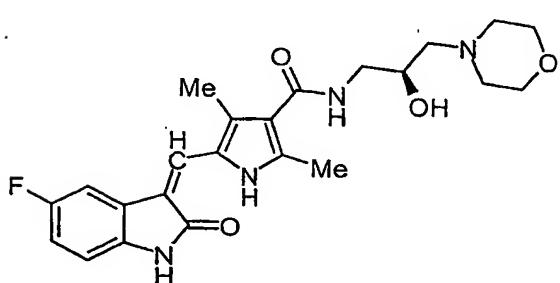
(SU 6668)



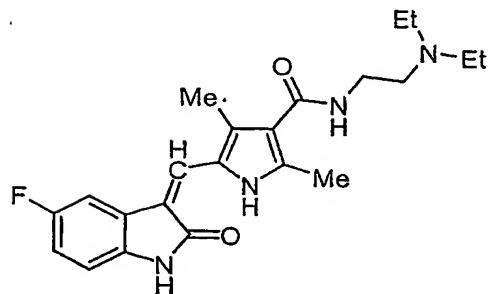
(SU 10994)



(SU 10944)



(SU 14813)



(SU 11248)

Le forme saline farmaceuticamente accettabili dei suddetti composti costituiscono un ulteriore principio attivo particolarmente preferito nella presente invenzione. Tra queste ultime si possono menzionare a titolo esemplificativo SU-14813-L-Maleato.

Oltre ai suddetti composti, l'esperto del settore sarà in grado di applicare la composizione farmaceutica dell'invenzione anche ad altri principi attivi caratterizzati da una scarsa solubilità in mezzo acquoso e che richiedono elevati dosaggi giornalieri. Tra questi possono essere citati

a titolo esemplificativo e senza volersi ad essi limitare, gli antibiotici antitumorali, come le antracicline; inibitori della timidilato sintesi, ad esempio capecitabina; inibitori del recettore del fattore di crescita epidermale; 5 inibitori delle proteasi (anti-HIV) quali ad esempio amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritronavir, squinavir o lopinavir; agenti antimicrotubulo inclusi, ad esempio, i tassani comprendenti paclitaxel e docetaxel vinca alcaloidi; inibitori dell'angiogenesi come il talidomide; inibitori di 10 ciclossigenasi-2 tra cui celecoxib, valdecoxib, parecoxib e rofecoxib; inibitori di aromatasi; agenti alchilanti compresa l'estramustina fosfato; antimetaboliti; agenti ormonali come il tamoxifen; analoghi del platino comprendenti, ad esempio, cisplatino, carboplatino e ossaliplatino e gli inibitori 15 delle trascrittasi.

Come detto sopra, una parte caratterizzante della presente invenzione è la presenza nella composizione farmaceutica di un agente tensioattivante costituito da un gliceride poliglicolizzato. I gliceridi poliglicolizzati che possono 20 essere usati nella presente invenzione sono miscele di noti monoesteri, diesteri e triesteri del glicerolo e noti monoesteri e diesteri di glicole polietilenico con una massa molecolare relativa media tra circa 200 e 6000. Essi possono essere saturi o insaturi ed essere ottenuti mediante parziale 25 transesterificazione di trigliceridi con glicole polietilenico oppure mediante esterificazione del glicerolo e glicole polietilenico con acidi grassi impiegando reazioni note. Preferibilmente, gli acidi grassi contengono da 8 a 22 atomi di carbonio, particolarmente da 8 a 18 atomi di 30 carbonio. Esempi di oli vegetali naturali che possono essere impiegati sono l'olio di mandorlo e l'olio di palma.

L'agente tensioattivo dell'invenzione presenta preferibilmente un elevato valore di bilanciamento



idrofilico-lipofilico (HLB - "Hydrophilic-Lipophilic Balance"), in particolare compreso tra 4 e 14. La scala HLB è una scala numerica che va da 0 a 14, dove i valori più bassi denotano sostanze lipofile e idrofobiche mentre i valori più alti denotano sostanze idrofile e lipofobiche.

Un agente tensioattivo saturo particolarmente preferito è il caprilcaproil macrogol-8-gliceride commercializzato con il nome Labrasol® (Gattefossè, Saint-Priest, Francia), che si presenta liquido a temperatura ambiente ed in cui gli acidi grassi predominanti sono l'acido caprilico (C_8) e l'acido caprico (C_{10}).

Agenti tensioattivi insaturi particolarmente preferiti sono il linoleil macrogol-6-gliceride e l'oleil macrogol-6-gliceride, commercializzati come Labrafil® M2125 e Labrafil® M1944 (Gattefossé, Saint Priest, Francia).

Secondo la presente invenzione, l'agente tensioattivo è presente nella composizione farmaceutica in quantità che variano da circa 2% a circa 40% in peso, preferibilmente da circa 10% a circa 30% in peso.

La composizione farmaceutica comprende inoltre un agente veicolante farmaceuticamente accettabile formante la matrice semisolida. Tale componente, che costituisce un eccipiente inerte, svolge la funzione di favorire la solubilizzazione e migliorare la proprietà di rilascio del principio attivo.

Pertanto, la biodisponibilità del principio attivo all'interno del corpo risulta migliorata ed esso può essere quindi somministrato efficacemente per via orale. Tra gli agenti veicolanti si possono annoverare gliceridi, acidi grassi a catena media e lunga, derivati di olii vegetali

poliissietilene idrogenati o non idrogenati e polimeri a basso punto di fusione. Gli autori della presente invenzione hanno riscontrato che l'impiego, in qualità di agenti veicolanti, di miscele di gliceridi poliglicolizzati C_8-C_{18}

con un valore elevato di HLB (vedi sopra), oppure di polimeri a basso punto di fusione, favoriscono in modo particolare la diffusione attraverso le membrane ed il passaggio del principio attivo nel sangue. I gliceridi poliglicolizzati più indicati come agenti veicolanti sono preferibilmente saturi e con un valore di HLB attorno a 14. In particolare, il gliceride poliglicolizzato satura noto con il nome commerciale di Gelucire® 44/14 (Gattefossè) (Lauroil Macrogol-32 gliceride) viene impiegato come agente veicolante secondo la presente invenzione. Tale sostanza è solida a temperatura ambiente, avendo un punto di fusione di 44°C e, opportunamente combinato con l'agente tensioattivo, contribuisce a formare la matrice semi-solida nella forma caratteristica della presente composizione farmaceutica. In un altro particolare aspetto dell'invenzione viene impiegato come agente veicolante il Poloxamero 188, un polimero commercializzato con il nome Lutrol® F68 (BASF, Germania) costituito dall'81% di glicole polietilenico e il 19% di glicole polipropilenico ed avente un peso molecolare medio di 8600.

L'agente veicolante è presente in proporzione che varia dal 30 al 90% in peso della composizione, e preferibilmente tra il 40 e il 70% in peso.

Costituisce un aspetto preferito della presente invenzione una composizione farmaceutica adatta a somministrazione orale, in forma di matrice semisolida, comprendente SU-6668, Labrasol® e Gelucire® 44/14. Un ulteriore aspetto preferito della presente invenzione è una composizione farmaceutica adatta a somministrazione orale, in forma di matrice semisolida, comprendente SU-14813, Labrasol® e Gelucire® 44/14. Costituisce altresì un aspetto preferito della presente invenzione una composizione farmaceutica adatta a



somministrazione orale, in forma di matrice semisolida, comprendente SU-14813, Lutrol® F68 e Labrasol®.

Altri agenti che possono eventualmente essere addizionati alla composizione farmaceutica dell'invenzione sono, ad 5 esempio, agenti stabilizzanti con funzione di mantenimento nel tempo delle proprietà fisico-chimiche della matrice semi-solida nelle fasi di produzione e magazzinaggio. Tra questi possono essere citati a titolo esemplificativo le seguenti classi chimiche: lecitine; fosfolipidi; olii 10 farmaceuticamente accettabili, come l'olio di soia e simili. Inoltre la matrice semi-solida può eventualmente contenere altri eccipienti come ad esempio un agente che favorisce la dispersione e/o un surfattante e/o un agente che modifica la viscosità e/o agenti antiossidanti e chelanti e/o agenti 15 solubilizzanti.

Un agente che favorisce la dispersione può essere costituito da cellulosa e i suoi derivati, come la carbossimetilcellulosa e le gomme naturali; un surfattante può comprendere polossameri, trigliceridi a catena media, 20 esteri di etossilato, esteri del poliglicerolo, etere alchilico del poliossietilene, esteri del sorbitano; come agente che modifica la viscosità possono essere compresi olii vegetali idrogenati e non idrogenati, esteri del glicerolo, esteri del poliglicerolo ed esteri del glicole propilenico; 25 un agente solubilizzante può essere costituito da etanolo, triacetina, glicole propilenico o ciclodestrine.

Un altro aspetto dell'invenzione è costituito da un procedimento per la preparazione della composizione farmaceutica, in forma di matrice semi-solida, che comprende: 30 sciogliere o disperdere un derivato di indolinone nell'agente tensioattivo, in particolare il Labrasol®, fino all'ottenimento di un impasto omogeneo e viscoso; aggiungere sotto agitazione l'impasto così ottenuto all'agente

veicolante, in particolare Gelucire® 44/14, fuso fino ad ottenere miscela omogenea.

La miscela viene mantenuta sotto agitazione fino a un massimo di 48 ore a temperatura controllata e superiore al punto di 5 fusione dell'agente veicolante.

Tale formulazione è particolarmente indicata per riempire capsule farmaceutiche. Pertanto, costituisce un ulteriore oggetto dell'invenzione una formulazione orale che comprende una capsula e, come contenuto, la composizione farmaceutica 10 in forma semi-solida come definita sopra. Tale formulazione orale può prendere la forma di una capsula farmaceutica.

La presente invenzione è particolarmente vantaggiosa per la produzione di forme di dosaggio solido orale che possono essere preparate mediante tecniche note. Tecnologie per il 15 riempimento di capsule con una preparazione liquida sono ben note. In particolare composizioni contenenti acidi grassi con una lunghezza della catena di carbonio superiore a 8 vengono versate nelle capsule come massa fusa calda.

Pertanto costituisce un ulteriore oggetto dell'invenzione una 20 capsula costituita da un involucro esterno e da un contenuto, dove il contenuto comprende la composizione farmaceutica dell'invenzione in forma di matrice semi-solida, come descritto sopra.

L'involucro esterno della capsula può essere costituito da 25 gelatina dura, idrossipropilcellulosa, amido o qualsivoglia materiale farmaceuticamente accettato per la preparazione di capsule. Miscele contenenti Labrasol® vengono prontamente disperse quando la capsula nella quale sono contenute si disgrega.

30 In un particolare aspetto, la formulazione orale dell'invenzione trova impiego nel trattamento del cancro.

La composizione farmaceutica può essere somministrata ad un mammifero, compreso l'uomo, che abbia necessità degli effetti

terapeutici della formulazione di derivati di indolone descritta nell'invenzione. Le capsule dell'invenzione possono quindi essere impiegate per il trattamento di molti differenti tipi di cancro che comprendono, a titolo esemplificativo, cancro del colon, del seno, del polmone, della prostata, del pancreas, del fegato, dello stomaco, del cervello, del rene, dell'utero, della cervice, delle ovaie, del tratto urinario e il melanoma.

Sebbene gli esempi che seguono si riferiscano all'uso degli specifici composti SU-6668 e SU-14813, l'approccio formulativo è applicabile a qualunque altro derivato di indolone e, più in generale, a tutte quelle molecole caratterizzate da una scarsa solubilità in acqua e che devono essere somministrate con un elevato dosaggio giornaliero.

Pertanto, i seguenti esempi sono forniti con lo scopo di illustrare l'invenzione ma non devono in alcun modo essere considerati limitanti lo scopo dell'invenzione stessa.

Esempio 1

Dispersione solida a base di Gelucire® 44/14. (Formulazione A)

Un adeguato quantitativo di Gelucire® 44/14 è stato fuso a 60°C sotto agitazione magnetica. 6 mL di agente veicolante fuso sono stati aggiunti a 0,6 g di SU 6668 e dispersi sotto agitazione magnetica.

Dopo 4 ore di agitazione, capsule di gelatina dura formato "0" sono state riempite manualmente con 0,5 mL di dispersione fusa.

La composizione finale della formulazione A è risultata la seguente:

Componente	% p/p effettiva
SU 6668	10
Gelucire® 44/14	90

E' stato controllato il titolo, il contenuto di sostanze correlate ed il profilo di dissoluzione.

5 I risultati della seguente formulazione sono riportati nella seguente tabella:

Titolo percentuale e contenuto di sostanze correlate:

Formulazione	Titolo (% teorico)
A	100
Formulazione	% Correlate
A	0

10 Nella seguente tabella viene mostrato il profilo di dissoluzione per la formulazione A - Gelucire® 44/14 e 10% di SU 6668. I risultati sono espressi come percentuale di attivo rilasciato dalla formulazione rispetto al teorico, in funzione del tempo.

Tempo (minuti)	SU-6668 rilasciato (% del teorico)
15	7
30	60
45	92



15 In base ai risultati ottenuti è stato possibile preparare una dispersione solida a base di Gelucire® 44/14 contenente il 10% di SU 6668, stabile, omogenea e con un profilo di dissoluzione che garantisce che più del 90% del principio attivo venga rilasciato dalla formulazione entro 45 minuti.

Esempio 2

Dispersione solida a base di Gelucire® 44/14. (Formulazione B)

5 7.5 mL di Gelucire® 44/14 sono stati fusi a 60°C sotto agitazione magnetica. 1.5 g di SU 6668 sono stati dispersi sotto agitazione magnetica al veicolo fuso.
Dopo 4 ore di agitazione capsule di gelatina formato "0" sono state riempite manualmente con 0,5 mL di dispersione fusa.

10 La composizione finale della formulazione B è risultata la seguente:

Componente	% p/p effettiva
SU 6668	17
Gelucire® 44/14	83

E' stato controllato il titolo, il contenuto di sostanze correlate ed il profilo di dissoluzione.

15 I risultati della seguente formulazione sono riportati nella seguente tabella:

Titolo percentuale e contenuto di sostanze correlate:

Formulazione	Titolo (% teorico)	C.V.
B	95	9,1 (n=2)
Formulazione	% Correlate	
B	0	

20 Nella seguente tabella viene mostrato il profilo di dissoluzione per la formulazione B - Gelucire® 44/14 e 17% di SU 6668. I risultati sono espressi come percentuale di attivo rilasciato dalla formulazione rispetto al teorico, in funzione del tempo.

Tempo (minuti)	SU-6668 rilasciato (% del teorico)	C.V.
30	60	48
45	88	30

Il caricamento nella matrice di Gelucire® 44/14 con un contenuto più elevato di principio attivo, ha comportato 5 problemi di miscelazione fra la polvere di SU 6668 e il veicolo fuso.

Questo ha portato all'ottenimento di una matrice poco omogenea, come dimostrano i risultati ottenuti sia sul coefficiente di variazione del titolo % che sui profili di 10 rilascio (come evidenziato dagli elevati valori del coefficiente di variazione dei singoli punti). In ogni caso il rilascio del principio attivo dalla matrice non raggiunge il 90% entro i primi 45 minuti dell'esperimento.

15

Esempio 3

Dispersione solida a base di Gelucire® 44/14 e Tween 80 (Formulazione C)

20

1,5 g di SU 6668 sono stati lavorati in mortaio con un quantitativo di Tween 80; alla miscela sono stati poi aggiunti 7,5 mL di Gelucire® 44/14, precedentemente fuso a 60°C.

25 Dopo 4 ore di agitazione capsule di gelatina formato "0" sono state riempite manualmente con 0,5 mL di dispersione fusa. Inizialmente si è aggiunta una quantità di tensioattivo tale da garantire una riduzione della densità apparente del

principio attivo sufficiente per ottenere un carico nella matrice del 10% in peso.

La composizione finale della formulazione C è risultata la seguente:

5

Componente	% p/p effettiva
SU 6668	10
Gelucire® 44/14	71
Tween80	19

E' stato controllato il titolo, il contenuto di sostanze correlate ed il profilo di dissoluzione.

I risultati della seguente formulazione sono riportati nella 10 seguente tabella:

Titolo percentuale e contenuto di sostanze correlate:

Formulazione	Titolo (% teorico)
C	100
Formulazione	% Correlate
C	0

Nella seguente tabella viene mostrato il profilo di 15 dissoluzione per la formulazione C - Gelucire® 44/14 e Tween 80 con 10% di SU 6668. I risultati sono espressi come percentuale di attivo rilasciato dalla formulazione rispetto al teorico, in funzione del tempo.

Tempo (minuti)	SU-6668 rilasciato (% del teorico)
15	62
30	100
45	100

La lavorazione del SU 6668 con il Tween 80 ha consentito di caricare agevolmente il 10 % di principio attivo all'interno della matrice, ottenendo una miscela stabile, omogenea e da cui il principio attivo viene completamente rilasciato nel corso dell'esperimento di dissoluzione entro 45 minuti.

Esempio 4

10 Dispersione solida a base di Gelucire® 44/14 e Labrasol® (Formulazione D)

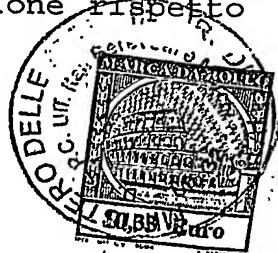
15 1,5 g di SU 6668 sono stati lavorati in mortaio con un quantitativo di Labrasol®; la miscela è stata poi aggiunta a 7,5 mL di Gelucire® 44/14, precedentemente fuso a 60°C.

20 15 Dopo 4 ore di agitazione capsule di gelatina formato "0" sono state riempite manualmente con 0,5 mL di dispersione fusa. Si è aggiunta una quantità di tensioattivo tale da garantire una riduzione della densità apparente del principio attivo sufficiente per ottenere un carico nella matrice del 10% p/p.

La composizione finale della formulazione D è risultata la seguente:

Componente	% p/p effettiva
SU 6668	10
Gelucire® 44/14	71
Labrasol®	19

25 Nella seguente tabella viene mostrato il profilo di dissoluzione per la formulazione D - Gelucire® 44/14 e Labrasol® con 10% di SU 6668. I risultati sono espressi come percentuale di attivo rilasciato dalla formulazione rispetto al teorico, in funzione del tempo.



Tempo (minuti)	SU-6668 rilasciato (% del teorico)
15	72
30	100
45	100

La lavorazione del SU 6668 con il Labrasol® ha consentito di caricare agevolmente il 10 % di principio attivo ottenendo 5 una miscela stabile, omogenea e da cui il principio attivo viene completamente rilasciato nel corso dell'esperimento di dissoluzione.

Esempio 5

10 Dispersione solida a base di Gelucire® 44/14 e Tween 80 (Formulazione E)

1,5 g di SU 6668 sono stati lavorati in mortaio con un quantitativo di Tween 80; la miscela è stata poi aggiunta a 15 7,5 mL di Gelucire® 44/14, precedentemente fuso a 60°C.

Dopo 4 ore di agitazione capsule di gelatina formato "0" sono state riempite manualmente con 0,65 mL di dispersione fusa. Si è aggiunta una quantità di tensioattivo tale da garantire una riduzione della densità apparente del principio attivo 20 sufficiente per ottenere un carico nella matrice del 14 % p/p.

La composizione finale della formulazione E è risultata la seguente:

Componente	% p/p effettiva
SU 6668	14
Gelucire® 44/14	72
Tween80	14

E' stato controllato il titolo, il contenuto di sostanze correlate ed il profilo di dissoluzione.

I risultati della seguente formulazione sono riportati nella seguente tabella:

5 Titolo percentuale e contenuto di sostanze correlate:

Formulazione	Titolo (% teorico)
E	84
Formulazione	% Correlate
E	0

Nella seguente tabella viene mostrato il profilo di dissoluzione per la formulazione E - Gelucire® 44/14 e Tween 10 80 con 14% di SU 6668. I risultati sono espressi come percentuale di attivo rilasciato dalla formulazione rispetto al teorico, in funzione del tempo.

Tempo (minuti)	SU-6668 rilasciato (% del teorico)
15	30
30	72
45	80

La lavorazione del SU 6668 con il Tween 80 ha consentito di 15 caricare con difficoltà il 14 % di principio attivo con un profilo di rilascio del principio attivo dalla formulazione meno efficiente (più lento) rispetto a quanto precedentemente citato nell'esempio 3.

20 Esempio 6

Dispersione solida a base di Gelucire® 44/14 e Labrasol® (Formulazione F)

1,5 g di SU 6668 sono stati lavorati in mortaio con un quantitativo di Labrasol®; la miscela è stata poi aggiunta a 7,5 mL di Gelucire® 44/14, precedentemente fuso a 60°C.

5 Dopo 48 ore di agitazione capsule di gelatina formato "0" sono state riempite manualmente con 0,65 mL. di dispersione fusa.

Si è aggiunta una quantità di tensioattivo tale da garantire una riduzione della densità apparente del principio attivo sufficiente per ottenere un carico nella matrice del 15 % 10 p/p.

La composizione finale della formulazione F è risultata la seguente:

Componente	% p/p effettiva
SU 6668	15
Gelucire® 44/14	69
Tween80	16

E' stato controllato il titolo, il contenuto di sostanze 15 correlate ed il profilo di dissoluzione.

I risultati della seguente formulazione sotto sottoriportati:
Titolo percentuale e contenuto di sostanze correlate:

Formulazione	Titolo (% teorico)
F	95
Formulazione	% Correlate
F	0

20 Nella seguente tabella viene mostrato il profilo di dissoluzione per la formulazione G - Gelucire® 44/14 e Labrasol® con 15% di SU 6668. I risultati sono espressi come percentuale di attivo rilasciato dalla formulazione rispetto al teorico, in funzione del tempo.

Tempo (minuti)	SU-6668 rilasciato (% del teorico)
15	60
30	94
45	100

La lavorazione del SU 6668 con il Labrasol® ha consentito di caricare il 15 % di principio attivo: la miscela risulta stabile ed omogenea.

5 Il profilo di rilascio e la velocità di passaggio in soluzione del principio attivo risultano più veloci rispetto a quelli descritti nell'esempio 5.

Esempio 7

10 Dispersione solida a base di Gelucire® 44/14 e Labrasol® (Formulazione G)

5 g di SU 6668 sono stati lavorati in mortaio con un quantitativo di Labrasol®; la miscela è stata poi aggiunta a 15 4 mL di Gelucire® 44/14 fuso a 60°C.

Dopo 4 ore di agitazione, capsule di gelatina formato "0" sono state riempite manualmente con 0,65 mL di dispersione fusa.

Si è aggiunta una quantità di tensioattivo tale da garantire 20 una riduzione della densità apparente del principio attivo sufficiente per ottenere un carico nella matrice del 30 % p/p.

La composizione finale della formulazione G è risultata la seguente:



Componente	% p/p effettiva
SU 6668	31
Gelucire® 44/14	43
Labrasol®	26

E' stato controllato il titolo, il contenuto di sostanze correlate ed il profilo di dissoluzione.

I risultati della seguente formulazione sono riportati nella 5 seguente tabella:

Titolo percentuale e contenuto di sostanze correlate:

Formulazione	Titolo (% teorico)
G	99
Formulazione	% Correlate
G	0

10

Nella seguente tabella viene mostrato il profilo di dissoluzione per la formulazione G - Gelucire® 44/14 e Labrasol® con 31% SU-6668. I risultati sono espressi come percentuale di attivo rilasciato dalla formulazione rispetto 15 al teorico.

Tempo (minuti)	SU-6668 rilasciato (% del teorico)
15	15
30	67
45	92

Lavorando il SU 6668 con Labrasol® è stata facilmente ottenuta una matrice in Gelucire® 44/14 contenente il 31 % di principio attivo.

Tale matrice è stata agevolmente lavorata, i valori del 5 titolo percentuale sono buoni a dimostrazione di una buona stabilità chimica del principio attivo e di omogeneità della sospensione durante la fase di lavorazione.

I profili di rilascio garantiscono un rilascio del principio attivo maggiore del 90% entro 45 minuti.

10

Esempio 8

Dispersione solida a base di Poloxamero 188 e Labrasol®

15 Un'opportuna quantità di SU 14813-L-Maleato viene lavorata in mortaio con Labrasol® in rapporto ponderale 1:1 fino ad ottenere una sufficiente riduzione della densità della polvere di principio attivo.

A questo impasto si aggiunge, in rapporto ponderale 3:1 con 20 l'attivo, il Poloxamero 188 (Lutrol® F68, BASF, Germania), precedentemente fuso a 65°C.

Si mescola fino ad un'omogenea distribuzione dell'attivo nella matrice e si procede alla ripartizione in capsule di dimensioni adatte al dosaggio richiesto.

25

Componente	% p/p effettiva
SU 14813-L-Maleato	25
Lutrol® F68	50
Labrasol®	25

Esempio 9

Dispersione solida a base di Gelucire® 44/14 e Labrafil®

Un'opportuna quantità di SU 14813-L-Maleato viene lavorata in mortaio con Labrafil® in rapporto ponderale 2:1 fino ad ottenere una sufficiente riduzione della densità della polvere di principio attivo.

5 A questo impasto si aggiunge, in rapporto ponderale 3,5:1 con l'attivo, il Gelucire® 44/14 precedentemente fuso a 60°C. Si mescola fino ad un'omogenea distribuzione dell'attivo nella matrice e si procede alla ripartizione in capsule di dimensioni adatte al dosaggio richiesto.

10

Componente	% p/p effettiva
SU 14813-L-Maleato	25
Gelucire® 44/14	62,5
Labrafil®	12,5

Esempio 10

Dispersione solida a base di Gelucire® 44/14 e Labrasol®

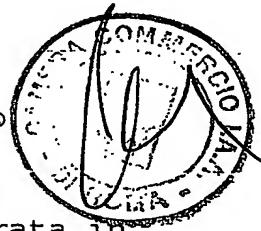
15

Un'opportuna quantità di SU 14813-L-Maleato viene lavorata in mortaio con Labrasol® in rapporto ponderale 1:1 fino ad ottenere una sufficiente riduzione della densità della polvere di principio attivo.

20 A questo impasto si aggiunge, in rapporto ponderale 3:1 con l'attivo, il Gelucire® 44/14 precedentemente fuso a 60°C. Si mescola fino ad un'omogenea distribuzione dell'attivo nella matrice e si procede alla ripartizione in capsule di dimensioni adatte al dosaggio richiesto.

Componente	% p/p effettiva
SU 14813-L-Maleato	20
Gelucire® 44/14	60
Labrasol®	20

25



Esempio 11

Dispersione solida a base di Poloxamero 188 e Labrasol®

Un'opportuna quantità di SU 14813-L-Maleato viene lavorata in
 5 mortaio con Labrasol® in rapporto ponderale 2:1 fino ad
 ottenere una sufficiente riduzione della densità della
 polvere di principio attivo.

A questo impasto si aggiunge, in rapporto ponderale 3:1 con
 l'attivo, il Poloxamero 188 (Lutrol® F68, BASF, Germania)
 10 precedentemente fuso a 60°C.

Si mescola fino ad un'omogenea distribuzione dell'attivo
 nella matrice e si procede alla ripartizione in capsule di
 dimensioni adatte al dosaggio richiesto.

Componente	% p/p effettiva
SU 14813-L-Maleato	20
Lutrol® F68	60
Labrasol®	10

15



RM 2003 A 000074

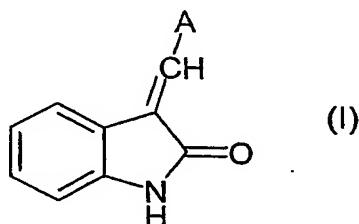
RIVENDICAZIONI

1. Una composizione farmaceutica adatta a somministrazione orale, in forma di matrice semisolida, comprendente:
 5 un principio attivo scarsamente solubile in acqua e presente in quantità compresa tra il 15 e il 45% in peso della composizione percentuale della composizione farmaceutica;

10 un agente tensioattivo costituito da un gliceride poliglicolizzato; ed un agente veicolante idrofilo farmaceuticamente accettabile.

15 2. Una composizione secondo la rivendicazione 1, in cui il principio attivo è presente in quantità compresa tra il 20 e il 40% in peso della composizione percentuale della composizione farmaceutica.

20 3. Una composizione secondo le rivendicazioni 1 o 2, in cui il principio attivo è costituito da un derivato di indolinone rappresentato dalla formula generale (I)



dove A è un anello pirrolico eventualmente sostituito in una o più posizioni con gruppi, uguali o diversi, selezionati tra alchile inferiore lineare o ramificato, alcossi, arile, arilossi, alchilarile, alcossiarile, o gruppi $-(CH_2)_mCO_2H$ o
 25 $-CONHR'$, dove m è 0 o un intero tra 1 e 3 ed R' è un gruppo alchile inferiore lineare o ramificato eventualmente sostituito con uno o più gruppi, uguali o



diversi tra loro, scelti tra idrossi, eterociclide,
ammino, alchilammino, dialchilammino; l'anello
indolinonico essendo eventualmente ulteriormente
sostituito in una o più delle posizioni 4, 5, 6 e 7 con
5 gruppi, uguali o diversi, scelti tra alchile inferiore
lineare o ramificato, alcossi, arile, alchilarile o
alcossiarile.

4. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione
3, in cui il derivato di indolinone è selezionato
10 all'interno del gruppo costituito da SU 5416, SU 6668,
SU 10944, SU 10994, SU 14813, SU 11248 e le rispettive
forme saline farmaceuticamente accettabili.
5. Una composizione secondo una qualsiasi delle
rivendicazioni da 1 a 4, in cui l'agente tensioattivo è
15 selezionato all'interno del gruppo costituito da
Labrasol®, Labrafil® M2125 e Labrafil® M1944.
6. Una composizione secondo una qualsiasi delle
rivendicazioni da 1 a 5, in cui l'agente veicolante è un
gliceride poliglicolizzato saturo oppure un polimero a
20 basso punto di fusione.
7. Una composizione secondo la rivendicazione 6 in cui
l'agente veicolante è selezionato tra Gelucire® 44/14 e
Lutrol® F68.
8. Una composizione secondo una qualsiasi delle
rivendicazioni da 1 a 7, comprendente SU-6668, Labrasol®
25 e Gelucire® 44/14.
9. Una composizione secondo una qualsiasi delle
rivendicazioni da 1 a 7, comprendente SU-14813,
Labrasol® e Gelucire® 44/14
- 30 10. Una composizione secondo una qualsiasi delle
rivendicazioni da 1 a 7, comprendente SU-14813, Lutrol®
F68 e Labrasol®.

11.Una composizione secondo una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 10 comprendente ulteriormente un agente che favorisce la dispersione e/o un surfattante e/o un agente che modifica la viscosità e/o agenti antiossidanti e chelanti e/o agenti solubilizzanti.

5

12.Una formulazione orale che comprende una capsula e, come contenuto, la composizione farmaceutica in forma semi-solida come definita in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11.

10 13.Una formulazione orale secondo la rivendicazione 12 per l'uso nel trattamento del cancro.

14.Uso di un derivato di indolinone secondo la rivendicazione 3, un agente tensioattivo costituito da un gliceride poliglicolizzato ed un agente veicolante idrofilo farmaceuticamente accettabile, nella fabbricazione di un medicamento inteso per la somministrazione orale nel trattamento del cancro.

15

16.Uso di Labrasol®, Labrafil® M2125 o Labrafil® M1944 come agenti tensioattivi in una composizione farmaceutica che comprende un derivato di indolinone secondo la rivendicazione 3 ed un agente veicolante idrofilo farmaceuticamente accettabile.

20

17.Uso di Labrasol® come agente tensioattivo in una composizione farmaceutica che comprende un derivato di indolinone secondo la rivendicazione 3 e Gelucire® 44/14.

25

18.Procedimento per la preparazione della composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 3, che comprende: sciogliere o disperdere il derivato di indolinone

30

nell'agente tensioattivo, fino all'ottenimento di un
impasto omogeneo e viscoso; e
aggiungere sotto agitazione l'impasto così ottenuto
all'agente veicolante fuso fino ad ottenere miscela
omogenea.

5

Milano, 18 febbraio 2003

Pharmacia Italia S.p.A.

Alessandra Longoni

(Procuratore)

10

